

TENT COOPERATION TREA

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C. 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing:
11 May 2000 (11.05.00)International application No.:
PCT/JP99/06082Applicant's or agent's file reference:
DF4327/PCTInternational filing date:
01 November 1999 (01.11.99)Priority date:
30 October 1998 (30.10.98)Applicant:
KAWAHARA, Shigeru et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:
25 February 2000 (25.02.00)☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06082

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁶ C07K 5/075

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl.⁶ C07K 5/075

RECEIVED

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
OCT 12 2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS (DIALOG), WPI (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, 95/30689, A1 (Nofre Claude), 16 November, 1995 (16.11.95), Example 1, & EP, 759031, A1 & US, 5510508, A & FR, 2719590, A & JP, 9-512809, A	1, 2 3, 4
X A	WO, 95/30688, A1 (Nofre Claude), 16 November, 1995 (16.11.95), Example 1, & EP, 759030, A1 & US, 5773640, A & FR, 2719591, A & JP, 10-500403, A	1, 2 3, 4
A	WO, 93/2101, A1 (TOSOH CORPORATION), 04 February, 1993 (04.02.93), Claim 1, & EP, 533222, A1 & JP, 5-86093, A & DE, 69215618, A	3, 4
A	EP, 514939, A1 (AJINOMOTO CO., INC.), 25 November, 1992 (25.11.92), Column 5, lines 1 to 13, & JP, 4-346997, A	4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 December, 1999 (08.12.99)

Date of mailing of the international search report
21 December, 1999 (21.12.99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06082

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Par. No. [0016] & US, 5248806, A & DE, 69200518, A	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SHIMOKOSHI, Masao
Taka-ai Building
9th floor
15-2, Nihombashi 3-chome
Chuo-ku
Tokyo 103-0027
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 20 December 1999 (20.12.99)	
Applicant's or agent's file reference DF4327/PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP99/06082	International filing date (day/month/year) 01 November 1999 (01.11.99)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 30 October 1998 (30.10.98)
Applicant AJINOMOTO CO., INC. et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase; to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
30 Octo 1998 (30.10.98)	10/310225	JP	06 Dece 1999 (06.12.99)
30 Octo 1998 (30.10.98)	10/310226	JP	06 Dece 1999 (06.12.99)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Tessadel PAMPLIEGA

Telephone No. (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

SHIMOKOSHI, Masao
Taka-ai Building
9th floor
15-2, Nihombashi 3-chome
Chuo-ku
Tokyo 103-0027
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 11 May 2000 (11.05.00)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference DF4327/PCT			
International application No. PCT/JP99/06082	International filing date (day/month/year) ✓ 01 November 1999 (01.11.99)	Priority date (day/month/year) ✓ 30 October 1998 (30.10.98)	
Applicant AJINOMOTO CO., INC. et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

CN, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

BR, CA, EP, HU, MX, RU

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on
11 May 2000 (11.05.00) under No. WO 00/26234 ✓

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

EP



PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)

[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 DF4327/PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/06082	国際出願日 (日.月.年) 01.11.99	優先日 (日.月.年) 30.10.98
出願人(氏名又は名称) 味の素株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、
第 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07K 5/075

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07K 5/075

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS (DIALOG), WPI (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO, 95/30689, A1 (ノーフル クロード) 16.11月.1995 (16.11.95) 実施例 1 参照 & EP, 759031, A1 & US, 5510508, A & FR, 2719590, A & JP, 9-512809, A	1, 2 3, 4
X A	WO, 95/30688, A1 (ノーフル クロード) 16.11月.1995 (16.11.95) 実施例 1 参照 & EP, 759030, A1 & US, 5773640, A & FR, 2719591, A & JP, 10-500403, A	1, 2 3, 4
A	WO, 93/2101, A1 (東ソー株式会社) 4.2月.1993 (04.02.93) 請求項 1 参照 & EP, 533222, A1 & JP, 5-86093, A & DE, 69215618, A	3, 4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.12.99

国際調査報告の発送日

21.12.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 みどり

印

4 N

9152

電話番号 03-3581-1101 内線 3488

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

REC'D 22 SEP 2000

WIPO

PCT

出願人又は代理人 書類記号 DF4327/PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/06082	国際出願日 (日.月.年) 01.11.99	優先日 (日.月.年) 30.10.98
国際特許分類 (IPC) Int.Cl ⁷ C07K 5/075		
出願人 (氏名又は名称) 味の素株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>3</u> ページからなる。 <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で _____ ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 25.02.00	国際予備審査報告を作成した日 07.09.00	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 みどり 印	4 N 9152
電話番号 03-3581-1101 内線 3448		

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	3, 4	有
	請求の範囲	1, 2	無
進歩性(I S)	請求の範囲	3, 4	有
	請求の範囲	1, 2	無
産業上の利用可能性(I A)	請求の範囲	1-4	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: WO, 95/30689, A1 (ノーフル クロード) 16.11月.1995(16.11.95)

実施例1 参照

& EP, 759031, A1 & US, 5510508, A & FR, 2719590, A & JP, 9-512809, A

文献2: WO, 95/30688, A1 (ノーフル クロード) 16.11月.1995(16.11.95)

実施例1 参照

& EP, 759030, A1 & US, 5773640, A & FR, 2719591, A

& JP, 10-500403, A

請求の範囲1, 2

請求の範囲1, 2に記載された発明は、文献1または2から新規性を有さない。

文献1及び2には、3, 3-ジメチルブチルアルデヒド、メタノール、アスパルテームを反応させ、メタノールはその後、温度を40℃未満に保持しながら減圧下で蒸発させ除去すると、白色固形物が瞬時に沈殿し、得られた生成物は濾別して、乾燥、ヘキサンで洗浄し、白色粉末を得ることが記載されており(実施例1参照)、請求の範囲1, 2に記載された発明と区別がつかない。

請求の範囲3, 4

請求の範囲3, 4に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献に対して新規性及び進歩性を有する。

国際調査報告で引用されたいずれの文献にも、請求項3に記載の種結晶を使用してN-[N-(3, 3-ジメチルブチル)-L- α -アスパチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルを晶析することが記載されておらず、しかも、その点は当業者といえども容易に想到し得ないものである。

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 514939, A1 (味の素株式会社) 25. 11. 1992 (25. 11. 92) 第5欄第1行～第13行参照 & JP, 4-346997, A 【0016】 & US, 5248806, A & DE, 69200518, A	3, 4

ST
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference DF4327/PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/06082	International filing date (day/month/year) 01 November 1999 (01.11.99)	Priority date (day/month/year) 30 October 1998 (30.10.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 5/075		
Applicant AJINOMOTO CO., INC.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 25 February 2000 (25.02.00)	Date of completion of this report 07 September 2000 (07.09.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/06082

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

- These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/06082

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	3,4	YES
	Claims	1,2	NO
Inventive step (IS)	Claims	3,4	YES
	Claims	1,2	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-4	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: WO, 95/30689, A1 (Norfe Claude) 16 November 1995 (16.11.95) Example 1 & EP, 759031, A1 & US, 5510508, A & FR, 2719590, A & JP, 9-512809, A

Document 2: WO, 95/30688, A1 (Norfe Claude) 16 November 1995 (16.11.95) Example 1 & EP, 759030, A1 & US, 5773640, A & FR, 2719591, A & JP, 10-500403, A

Claims 1 and 2

Based on the descriptions in documents 1 and 2, the inventions described in Claims 1 and 2 do not appear to be novel.

Documents 1 and 2 describe a white powder that is obtained when 3,3-dimethylbutyl aldehyde, methanol, and aspartame are reacted, a white solid instantaneously is precipitated when the methanol is removed by evaporation under vacuum while maintaining a temperature below 40°C, and the reaction product is filtered, dried, and rinsed with hexane (Example 1). This invention is indistinguishable from the invention described in Claims 1 and 2.

Claims 3 and 4

The inventions described in Claims 3 and 4 appear to be novel and appear to involve an inventive step with respect to the documents cited in the international search report.

None of the documents cited in the international search report describes the precipitation of crystals of N-[N-(3,3-dimethylbutyl)-L- α -aspartyl]-L-phenylalanine methyl ester using the various crystals described in Claim 3, and persons skilled in the art could not easily conceive of this matter.

(51) 国際特許分類6 C07K 5/075	A1	(11) 国際公開番号 WO00/26234 (43) 国際公開日 2000年5月11日(11.05.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/06082 (22) 国際出願日 1999年11月1日(01.11.99) (30) 優先権データ 特願平10/310225 1998年10月30日(30.10.98) JP 特願平10/310226 1998年10月30日(30.10.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.)[JP/JP] 〒104-8315 東京都中央区京橋一丁目15番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 河原 滋(KAWAHARA, Shigeru)[JP/JP] 岸下明弘(KISHISHITA, Akihiro)[JP/JP] 長嶋一孝(NAGASHIMA, Kazutaka)[JP/JP] 竹本 正(TAKEMOTO, Tadashi)[JP/JP] 〒210-8681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 アミノサイエンス研究所内 Kanagawa, (JP) (74) 代理人 弁理士 霜越正夫, 外(SHIMOKOSHI, Masao et al.) 〒103-0027 東京都中央区日本橋三丁目15番2号 高愛ビル9階 Tokyo, (JP)	(81) 指定国 BR, CA, CN, HU, KR, MX, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書	
<p>(54)Title: CRYSTALLIZATION PROCESSES FOR THE FORMATION OF STABLE CRYSTALS OF ASPARTAME DERIVATIVE</p> <p>(54)発明の名称 安定性に優れたアスパルテーム誘導体結晶の晶析法</p> <p>(57) Abstract A crystallization process for forming a stable crystal of N-(3,3-dimethylbutyl)-APM, which comprises using either water or a mixture of water with a lower alcohol as the crystallizing solvent and controlling the crystallization point to 30 °C or above; and another crystallization process therefor, which comprises using either water or a mixture of water with a lower alcohol as the crystallizing solvent and using as the seed crystal a crystal of N-(3,3-dimethylbutyl)-APM exhibiting peculiar peaks of diffracted X-ray at least at diffraction angles (2θ, CuKα ray) of 6.0°, 24.8°, 8.2° and 16.5° to thereby crystallize the above objective crystal preferentially. These crystallization processes enable the constant formation of stable crystals of N-(3,3-dimethylbutyl)-APM at a low cost.</p>		

この出願には、安定性に優れたN-(3,3-ジメチルブチル)-APM結晶の晶析法であって、水または水と低級アルコールの混合物を晶析溶媒として用い、かつ起晶点を30℃以上に制御する晶析法、及び同じく、安定性に優れたN-(3,3-ジメチルブチル)-APM結晶の晶析法であって、水または水と低級アルコールの混合物を晶析溶媒として用い、かつ少なくとも6.0°、24.8°、8.2°及び16.5°の回折角度(2θ、CuKα線)において回折X線の特有のピークを示すN-(3,3-ジメチルブチル)-APM結晶を種結晶として使用して前記結晶を優先的に析出せしめる晶析法が開示されている。このような晶析法によれば、安定性に優れたN-(3,3-ジメチルブチル)-APM結晶を低コストでかつ安定的に得ることができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサオ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア			TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュー・ジーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明細書

安定性に優れたアスパルテーム誘導体結晶の晶析法

(技術分野)

本発明は、高甘味度甘味物質N-〔N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルの、安定性に優れた結晶の製造方法に関するものである。因みに、L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルは、周知の通り、既に商業化の確立されたアミノ酸系高甘味度甘味料の一種でAPMもしくはアスパルテームと略称されている。従って、本発明に係わる前記甘味物質は、APMまたはアスパルテームの誘導体と考えることができる。そこで以下、これを、N-(3,3-ジメチルブチル)-APMと略記する。また、この甘味物質は、文献によってはNeotame（ネオテーム）と略称されていることもある。

(背景技術)

N-(3,3-ジメチルブチル)-APMは、甘味効力が重量比でアスパルテームの少なくとも50倍であり、シュクロース（食卓砂糖）の約10,000倍であるため、非常に強力な甘味剤を構成することができる。

甘味剤は、主として、食品中に使用して人によって消費されることを目的とするものであるので、不純物や分解物を事実上含まない高純度のものを得ることができるような手法で製造されなければならない。また、N-(3,3-ジメチルブチル)-APMのような比較的分解しやすい甘味剤の場合には、製品出荷後の分解を防ぐために、何らかの工夫が必要である。

既に知られているN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの結晶は、WO 9

5/30689にIRスペクトルデータとして記載されている。また、本発明者等は、この結晶は、単結晶構造解析の結果、1水和物であり、粉末X線回折法で測定した場合に、少なくとも 6.0° 、 24.8° 、 8.2° 及び 16.5° の回折角度(2θ 、CuK α 線)において回折X線の特有のピークを示すことを確認した。そして、本発明者等は、便宜上この結晶をA型結晶と称することにした。

一方、N-(3,3-ジメチルブチル)-APMの製法に関しては、USP 5,728,862にも記載されている。ここでは、晶析溶媒としてメタノールと水を用いた晶析により、高純度(HPLCによれば97%)のN-(3,3-ジメチルブチル)-APMを得ている。

そこで、本発明者が上記USP 5,728,862記載の実施例1を追試したところ、純度に関しては再現性があることが確認された(HPLCによれば98%)ものの、A型結晶の生成を確認することは出来なかった。即ち、湿結晶の状態で、少なくとも 5.1° 、 21.1° 、 21.3° 及び 8.3° の回折角度(2θ 、CuK α 線)において回折X線の特有のピークを示した。このときの粉末X線回折図を図1に示す。以下、このものをB型結晶と称することにする。

さらに、前記USP 5,728,862記載の実施例1に従って上で得られたB型結晶を乾燥させると、少なくとも 5.6° 、 8.4° 、 17.1° 及び 18.8° の回折角度(2θ 、CuK α 線)において回折X線の特有のピークを示す結晶が得られた。このときの粉末X線回折図を図2に示す。この結晶の水分量をカールフィッシャー法で測定したところ、0.6重量%であった。以下、このものをG型結晶と称することにする。

次に、得られたG型結晶とA型結晶における、N-(3,3-ジメチルブチル)-APMの安定性試験を、 70°C において実施した。その結果、160時間後には、G型結晶ではN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの残存率が34w

t%であったのに対して、A型結晶では94wt%であったことから、A型結晶の方がN-(3,3-ジメチルブチル)-APMが安定に存在することが示唆された。このときの保存時間と、N-(3,3-ジメチルブチル)-APMの残存率との関係を下記第1表に示す。

第1表：70℃における安定性試験

	経過時間(hrs.)		
	0	52	160
結晶型	残存率(wt%)	残存率(wt%)	残存率(wt%)
A	95	95	94
G	96	87	34

このように、USP 5,728,862記載の実施例1では、A型結晶と比較すると安定性に劣る、N-(3,3-ジメチルブチル)-APMのG型結晶が得られることが判明した。

(発明の開示)

上に述べてきたように、安定性に優れたN-(3,3-ジメチルブチル)-APMのA型結晶を低コストで且つ安定的に得られるような方法は、まだ十分に確立されていないのが現状である。

そこで、本発明の目的は、高甘味度甘味料であるN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの安定性に優れたA型結晶を安定的に且つ簡便に製造する方法を提供することにある。

本発明者等は、上記目的を達成するために鋭意研究した結果、水単独溶媒または水/アルコール混合溶媒を晶析溶媒とする系でN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの晶析を行うときに、起晶点を制御することによって湿結晶として安

定にA型結晶が得られるという事実、およびA型結晶を種結晶として用いることで析出する結晶の結晶型を目的のA型結晶に制御できるという事実、更には、このA型結晶を水分量が3～6重量%（結晶水を含む）になるまで乾燥させると乾燥A型結晶が得られるという事実を見だし、このような事実に基づいて本発明を完成するに至った。因みに、ここに、起晶点を制御するとは、起晶が30℃以上において生ずるように制御することをいう。

すなわち、本発明は、第一に、水または水と低級アルコールの混合物を晶析溶媒として用い、且つ晶析における起晶点を30℃以上に制御することを特徴とする、少なくとも6.0°、24.8°、8.2°及び16.5°の回折角度（2θ、CuKα線）において回折X線の特有のピークを示すN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステル結晶の晶析法、そして第二に、水または水と低級アルコールの混合物を晶析溶媒として用い、少なくとも6.0°、24.8°、8.2°及び16.5°の回折角度（2θ、CuKα線）において回折X線の特有のピークを示すN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルの結晶を種結晶として使用することにより前記結晶を優先的に析出せしめることを特徴とするN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルの晶析法に関する。

先ず、第一の晶析法について説明する。

起晶点を制御する晶析法に属する本晶析法において、晶析溶媒として用いることができる低級アルコールは、メタノール、エタノール、イソプロパノール等であり、さらに好ましくは工業的に安価に調達できることからメタノールである。

本晶析法では、晶析系におけるメタノールの含量については特に制限はないが、メタノール含量が高すぎると結晶が析出しにくくなるので、メタノール含量は

被晶析溶液に占める割合で15重量%以下が好ましい。

A型結晶は、30℃以上で起晶させることで得られるが、高い晶析温度ではN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの分解が進行する。そのため、実際には30~65℃において起晶させることが好ましく、より好ましくは40~50℃である。このような温度範囲において起晶させる具体的方法は、例えば、(a) この温度範囲内にある温度におけるN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの過飽和溶液を結晶が起晶するまでの時間、その温度に保持する、(b) N-(3,3-ジメチルブチル)-APMの、温度30℃以上における飽和または過飽和溶液を冷却していった30℃に至るまでに結晶を起晶せしめる、等によることができる。なお、この際に外部から超音波等の機械的な衝撃を加えると結晶の起晶を早めることができるので効果的である。以上、要するに、本発明における起晶点の制御は、当業者であれば、晶析開始前のN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの濃度、温度、時間、冷却速度、機械的衝撃等を適宜組合わせることによって容易にこれを行うことができる。

水または水/メタノール混合晶析溶媒系において起晶させた場合には、上に説明したように、30℃以上に起晶点を制御するとA型結晶が生成する一方、より低温で起晶させた場合は、A型結晶は生成せず、湿結晶としてB型結晶が生成するので、このような低温における起晶は避けなければならない。

本晶析法は、上に説明した晶析溶媒を使用し、起晶点を30℃以上に制御することを除いては、適宜、一般の晶析法の条件に従って行うことができる。

本晶析法は、バッチ晶析、連続晶析、攪拌晶析、静置晶析等の晶析操作の如何に係わらず実施できることは言うまでもない。

いずれの晶析操作によっても、これに冷却晶析（冷却操作）を組合せて被晶析物質の溶解度を下げるのが、結晶取得率を高める上からは好ましいことは周知の通りである。

本晶析法においても、冷却操作を組合せることのできることはもちろんである。すなわち、30℃以上に起晶点を制御することでA型結晶が一旦生成すると、その後は晶析系を冷却しても、一旦生成したA型結晶が種晶の作用を行って結晶の成長増加部分はやはりA型結晶であるからである。なお、本晶析法において、冷却操作において結晶を濾取する前に何℃まで冷却するかについては、特に限定はない。

N-(3,3-ジメチルブチル)-APMの湿A型結晶を得た後に、乾燥させることによって、水分量が3～6重量%の乾燥A型結晶を得るための装置には特別の制限はなく、通気乾燥機、流動乾燥機、真空乾燥機、スプレードライヤー、ミクロンドライヤー等を広く用いることができる。

次に、上記第二の晶析法について説明する。

晶析に関して、種晶接種による晶析法とは、一般に、結晶を接種することで接種結晶と同種の結晶を優先的に析出せしめる晶析法である。

このような種晶接種による晶析法に属する本晶析法において晶析溶媒として用いることができる低級アルコールは、メタノール、エタノール、イソプロパノール等であり、さらに好ましくは工業的に安価に調達できることからメタノールであることは、先に説明した第一の晶析法の場合と同じである。

本晶析法では、被晶析溶液に占める低級アルコールの含量について特別の制限はないが、アルコール濃度が高すぎると結晶が析出しにくくなることから、被晶析溶液に占める割合で35重量%以下とするのが好ましい。先に説明した第一の晶析法に較べてアルコール濃度を高くすることができるのは、A型結晶を種結晶として晶析系外から加えるために起晶点を30℃以上に制御する必要がないという理由による。

本晶析法において、A型結晶を種結晶として加える温度は、その温度で溶液に

過飽和が架かっている限りにおいて特に制限はないが、晶析操作のし易さの見地からは、好ましくは 20°C 以上であり、更に好ましくは 25°C 以上である。

加える種結晶としてのA型結晶の量も特に制限はないが、多すぎると効率性が悪くなることから被晶析液における初期溶質の重量に対して $0.2\sim 30\%$ とするのが好ましい。

加える種結晶としてのA型結晶の形態に特に限定はないが、固体若しくはスラリー液として添加するのが望ましい。また、連続晶析において、残存するスラリーをそのまま種結晶として用いるのも良い方法である。

本晶析法は、晶析溶媒および種結晶に関して上に説明したところを除いては、適宜、一般の種晶接種による晶析法の条件に従って行うことができる。

本晶析法は、バッチ晶析、連続晶析、攪拌晶析、静置晶析等の晶析操作の如何に係わらず実施できることは言うまでもない。

いずれの晶析操作によっても、これに冷却晶析（冷却操作）を組合せて被晶析物質の溶解度を下げるのが、結晶取得率を高める上からは好ましいことは、先に第一の晶析法に関して説明した通りである。

本晶析法においても冷却操作を組合せることのできることはもちろんである。そして、成長した結晶を濾取する前に何 $^{\circ}\text{C}$ まで冷却するかについては、特に限定はない。

N-（3，3-ジメチルブチル）-APMのA型の湿結晶を得た後に、乾燥させることによって、水分量が $3\sim 6$ 重量%の乾燥A型結晶を得るための装置には特別の制限はなく、先に第一の晶析法に関して説明したと同様に通気乾燥機、流動乾燥機、真空乾燥機、スプレードライヤー、マイクロドライヤー等を広く用いることができる。

（図面の簡単な説明）

図1は、B型結晶の粉末X線回折図を示す。

図2は、G型結晶の粉末X線回折図を示す。

図3は、湿A型結晶の粉末X線回折図を示す（実施例1参照）。

図4は、乾燥A型結晶の粉末X線回折図を示す（実施例1参照）。

（発明を実施するための最良の形態）

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

先ず、第一の晶析法による実施例を掲げる。

実施例1：N-（3，3-ジメチルブチル）-APMのA型結晶の調製

ガス状の水素を液体槽へ極めて良好に移行することが確実にできるような攪拌羽根を装備した反応容器の中へ、攪拌しながら連続的に次のものを投入した。即ち、イオン交換水550mL、メタノール1100mL、アスバルテム61g、10%パラジウム炭素（水分50重量%）20g、及び3，3-ジメチルブチルアルデヒド19gである。

投入終了後上記混合物を室温下で引き続き攪拌しながら、流速200mL/分で水素ガスを導入した。反応の進行を、反応混合物をサンプリングし、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で生成物を分析することによってモニターした。6時間の反応の後、窒素ガス気流で反応容器を満たし、触媒を微細孔フィルター（0.50μm）で濾過した。得られた濾過液（1,460g）を分析した結果、N-（3，3-ジメチルブチル）-APMの生成量は64gであった（収率は85%）。

次に、この濾過液を497gまで濃縮したところ、結晶が析出した。生じたスラリー液を70℃で加熱して結晶を溶解させた後、溶液中のメタノール含量をガスクロマトグラフィーによって分析したところ8.15重量%であった。

続いて、このN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの均一溶液を70℃から徐々に冷却し、40℃で1時間保持して自然起晶させた。

次に、得られたスラリー液を5℃/時間の冷却速度で5℃まで冷却し、そのままの温度で一晩熟成させた後に、結晶を濾取した。

濾取したままの湿結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定したところ、少なくとも6.0°、24.8°、8.2°及び16.5°の回折角度(2 θ 、CuK α 線)において回折X線の特有のピークを示したことから、この結晶はA型結晶であることが分った。このときの粉末X線回折図を図3に示す。また、水分量を直接カルフィッシャー法によって測定したところ、51.14重量%であった。

次に、上記の湿結晶を減圧下、50℃で結晶中の水分量が5.8重量%になるまで乾燥させたところ、58g(収率72%、HPLCによる純度97%)のN-(3,3-ジメチルブチル)-APMが得られた。このものを粉末X線回折法で回折X線を測定したところ、上記結晶と同じく、少なくとも6.0°、24.8°、8.2°及び16.5°の回折角度(2 θ 、CuK α 線)において回折X線の特有のピークを示したことから、この乾燥結晶もA型結晶であることが分った。このときの粉末X線回折図を図4に示す。また、このもののIRスペクトルデータは、WO95/30689に記載のものと完全に一致した。

実施例2：メタノール/水の混合溶媒からの晶析(起晶点47℃)

三つ口フラスコに、N-(3,3-ジメチルブチル)-APMを5.0g、及びメタノールと水をそれぞれ1.9gおよび30.9g秤取った後、70℃に加熱して完全に結晶を溶解させて、溶液全体に占めるメタノールの含量が5重量%であるような溶液を調製した。続いて、得られた溶液が入っているフラスコを47℃のウォーターバスに1時間浸けておいたところ、実液温度が47℃になったときに自然起晶した。このままの温度で2時間熟成させた後に結晶を濾取した。

濾取したままの湿結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。その結果、この湿結晶はA型結晶であることが分った。その後、実施例1におけると同様の操作を行って乾燥A型結晶を得た。

実施例3：メタノール／水の混合溶媒からの晶析（起晶点40℃）

実施例2と同様にして、三つ口フラスコに、N-（3，3-ジメチルブチル）-APMを2.0g、及びメタノールと水をそれぞれ2.1gおよび37.4g加え、70℃に加熱して完全に結晶を溶解させて溶液全体に占めるメタノールの含量が5重量%であるような溶液を調製した。続いて、この溶液が入っているフラスコを40℃のウォーターバスに浸けておいたところ、実液温度が40℃になったときに自然起晶した。このままの温度で1時間熟成させた後に結晶を濾取した。

濾取したままの湿結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。その結果、この湿結晶はA型結晶であることが分った。その後、実施例1におけると同様の操作を行い、乾燥A型結晶を得た。

実施例4：水溶液からの晶析（起晶点48℃）

三つ口フラスコに、N-（3，3-ジメチルブチル）-APMと水を投入して均一系で換算したときに5g/dLの濃度になるようなN-（3，3-ジメチルブチル）-APMのスラリー液を調製し、70℃に加熱して完全に結晶を溶解させた。続いて、この溶液が入っているフラスコを50℃のウォーターバスに浸けておいたところ、実液温度が48℃になったときに自然起晶した。このままの温度で2時間熟成させた後に結晶を濾取した。

濾取したままの湿結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。その結果、この湿結晶はA型結晶であることが分った。その後、実施例1におけると同様の操作を行い、乾燥A型結晶を得た。

比較例1：メタノール / 水混合溶媒からの晶析（起晶点13℃）

三つ口フラスコに、N-（3，3-ジメチルブチル）-APMを13g、及びメタノールと水をそれぞれ31gおよび96g秤取った後、50℃に加熱して完全に結晶を溶解させて溶液全体に占めるメタノールの含量が22重量%であるような溶液を調製した。続いて、得られた溶液が入っているフラスコを5℃のウォーターバスに1時間浸けておいたところ、実液温度が13℃になったときに自然起晶した。このままの温度で2時間熟成させた後に、結晶を濾取した。

濾取したままの湿結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。その結果、この湿結晶はB型結晶であることが分った。

なお、後掲比較例2および3を参照のこと。

次に、第二の晶析法による実施例を掲げる。

実施例5（28℃種晶接種）

実施例1におけると同様にして得られたN-（3，3-ジメチルブチル）-APMを22g、三つ口フラスコに投入した。続いて、メタノールと水をそれぞれ22gおよび104g加えた後に70℃に加熱して完全に結晶を溶解させ、溶液全体に占めるメタノールの含量が15重量%であるような溶液を調製した。この溶液が入っている容器（三つ口フラスコ）に攪拌羽根及び温度計等を装備し、これを25℃のウォーターバスに浸けて溶液を冷却した。実液温度が28℃のときに0.4gのA型結晶を種結晶として添加した。このまま25℃のウォーターバスで結晶を2時間熟成させた後に、結晶を濾取した。

濾取したままの湿結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定したところ、少なくとも6.0°、24.8°、8.2°及び16.5°の回折角度（2 θ 、CuK α 線）において回折X線の特有のピークを示したことから、A型結晶であることが分った。このときの粉末X線回折図は図3に示す湿A型結晶の粉末X線回折図と同じであった。

続いて、この湿A型結晶を減圧下、50℃で結晶中の水分が4.5%になるまで乾燥させた。このものの粉末X線回折図は図4に示す乾燥A型結晶の粉末X線回折図と一致していたことから、このものは乾燥A型結晶であることが分った。

比較例2 (25℃自然起晶)

実施例5におけると全く同じ溶液が入った三つ口フラスコを25℃のウォーターバスに浸けておいたところ、実液温度が25℃のときに自然起晶した。このまま25℃のウォーターバスで結晶を2時間熟成させた後に、結晶を濾取した。

濾取したままの湿結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。その結果、この結晶は少なくとも5.2°、8.4°、10.2°、18.2°の回折角度において回折X線の特有のピークを示したことから、このものはB型結晶であることが分った。

実施例6 (22℃種晶接種)

実施例5におけると同様にして、三つ口フラスコに、N-(3,3-ジメチルブチル)-APMを8.0g、及びメタノールと水をそれぞれ24.2gおよび129.4g加え、70℃に加熱して完全に結晶を溶解させ、溶液全体に占めるメタノールの含量が15重量%であるような溶液を調製した。続いて、この溶液が入っている三つ口フラスコを20℃のウォーターバスに浸けておいて実液温度が22℃になったときに、0.16gのA型結晶を種晶として添加した。そのまま20℃のウォーターバスで2時間、結晶を熟成させた後に結晶を濾取した。

濾取したままの湿結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。その結果、得られた湿結晶はA型結晶であることが分った。その後、得られた湿結晶を実施例5におけると同様にして乾燥させて乾燥A型結晶を得た。

比較例3 (21℃自然起晶)

実施例6におけると同じ溶液が入っている三つ口フラスコを20℃のウォーターバスに浸けておいたところ、実液温度が21℃になったときに自然起晶した。

このまま 20℃のウォーターバスで2時間熟成させた後に、結晶を濾取した。

濾取したままの湿結晶を Cu K α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。その結果、得られた湿結晶はB型結晶であることが分り、A型結晶の存在は確認することができなかった。

(産業上の利用可能性)

本発明によれば、起晶点とN-(3,3-ジメチルブチル)-APM溶液の液組成を制御する晶析法で、または、N-(3,3-ジメチルブチル)-APMのA型結晶を種結晶として使用する晶析法で、高甘味度甘味料であるN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの安定性に優れた結晶を低コスト且つ簡便に製造することができる。

請求の範囲

1. 水または水と低級アルコールの混合物を晶析溶媒として用い、且つ晶析における起晶点を30℃以上に制御することを特徴とする、少なくとも6.0°、24.8°、8.2°及び16.5°の回折角度(2θ、CuKα線)において回折X線の特有のピークを示すN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステル結晶の晶析法。

2. 低級アルコールがメタノールであって、被晶析溶液全体に対する含量が15重量%以下である請求項1に記載の晶析法。

3. 水または水と低級アルコールの混合物を晶析溶媒として用い、少なくとも6.0°、24.8°、8.2°及び16.5°の回折角度(2θ、CuKα線)において回折X線の特有のピークを示すN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルの結晶を種結晶として使用することにより前記結晶を優先的に析出せしめることを特徴とするN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルの晶析法。

4. 低級アルコールがメタノールであることを特徴とする請求項3に記載の晶析法。

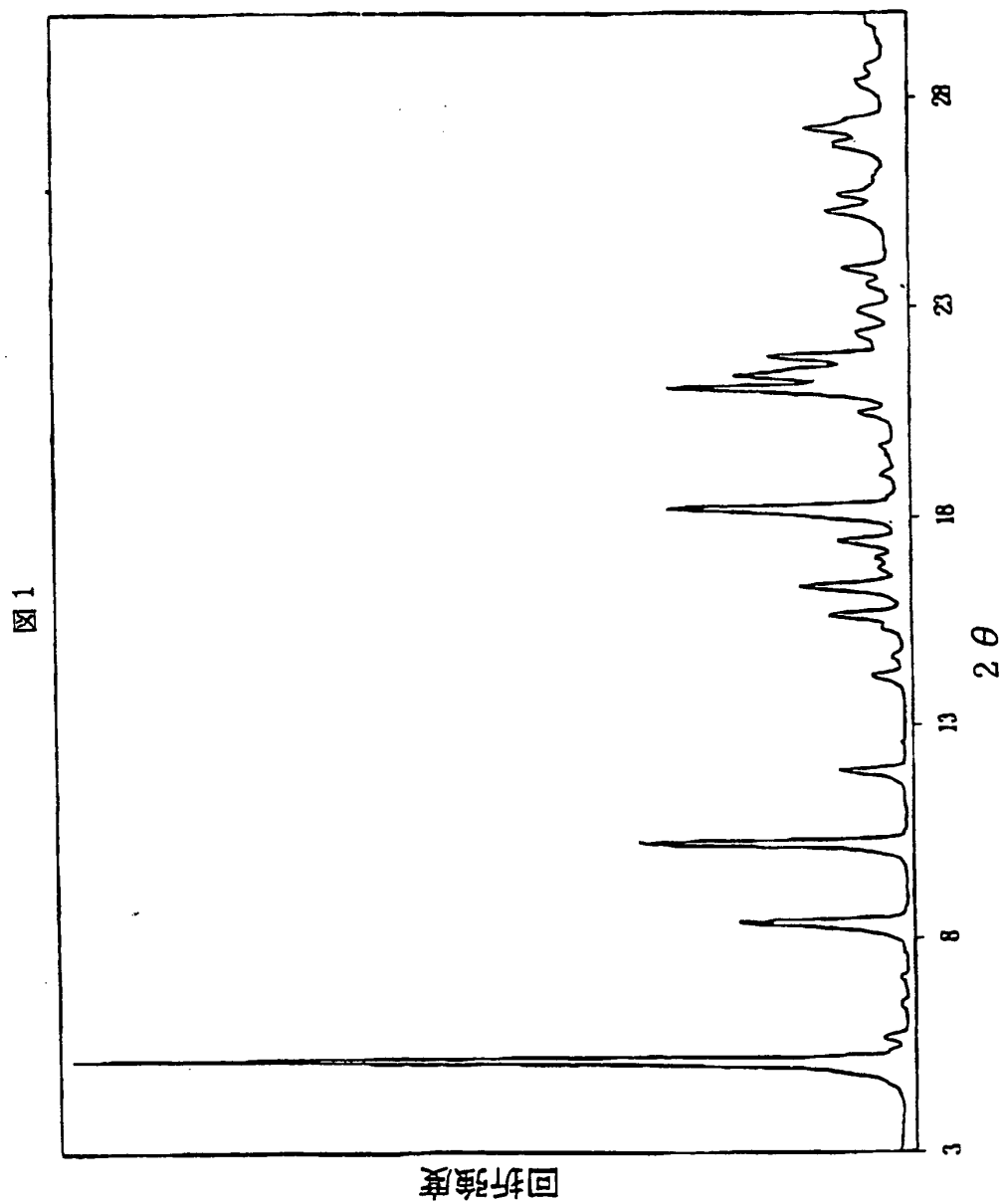
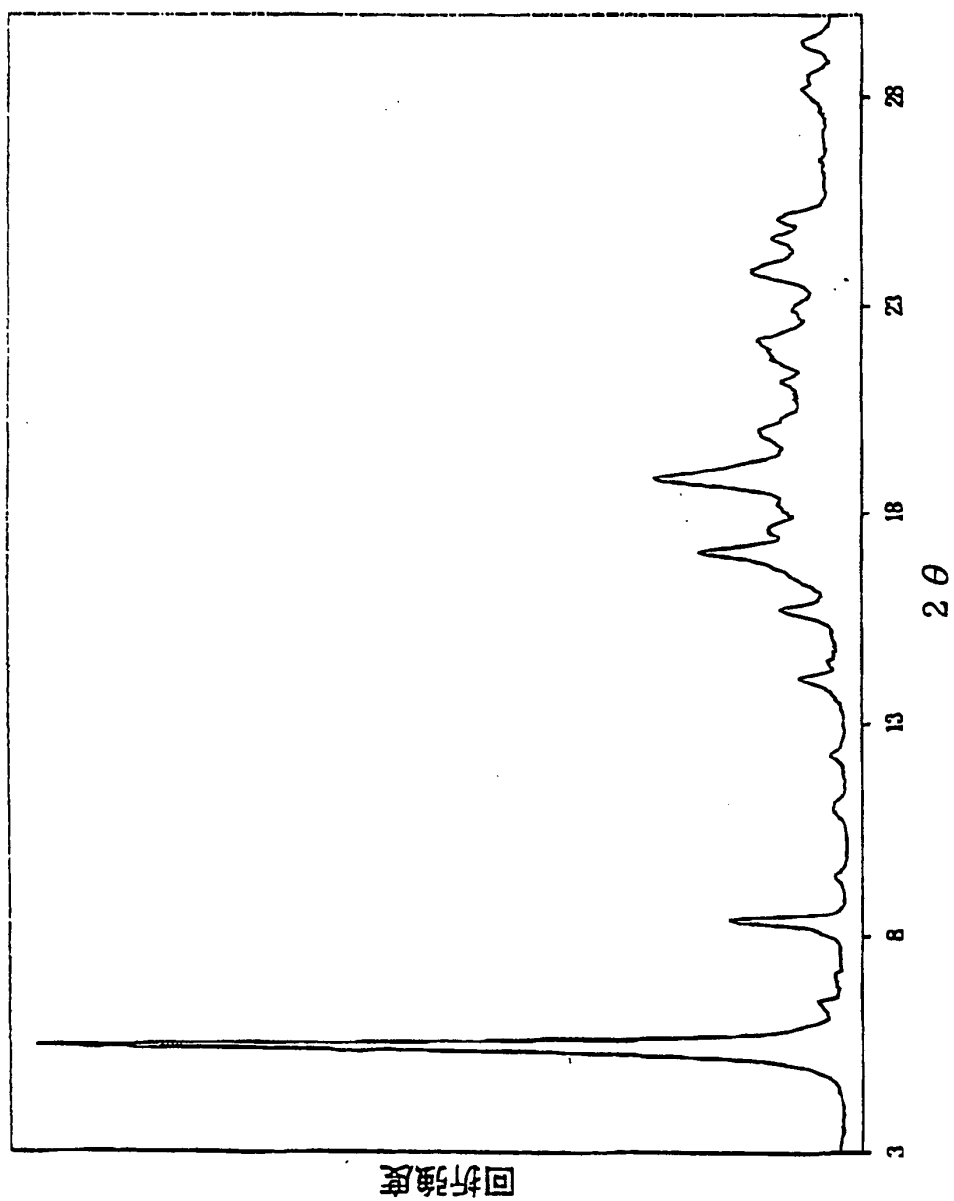
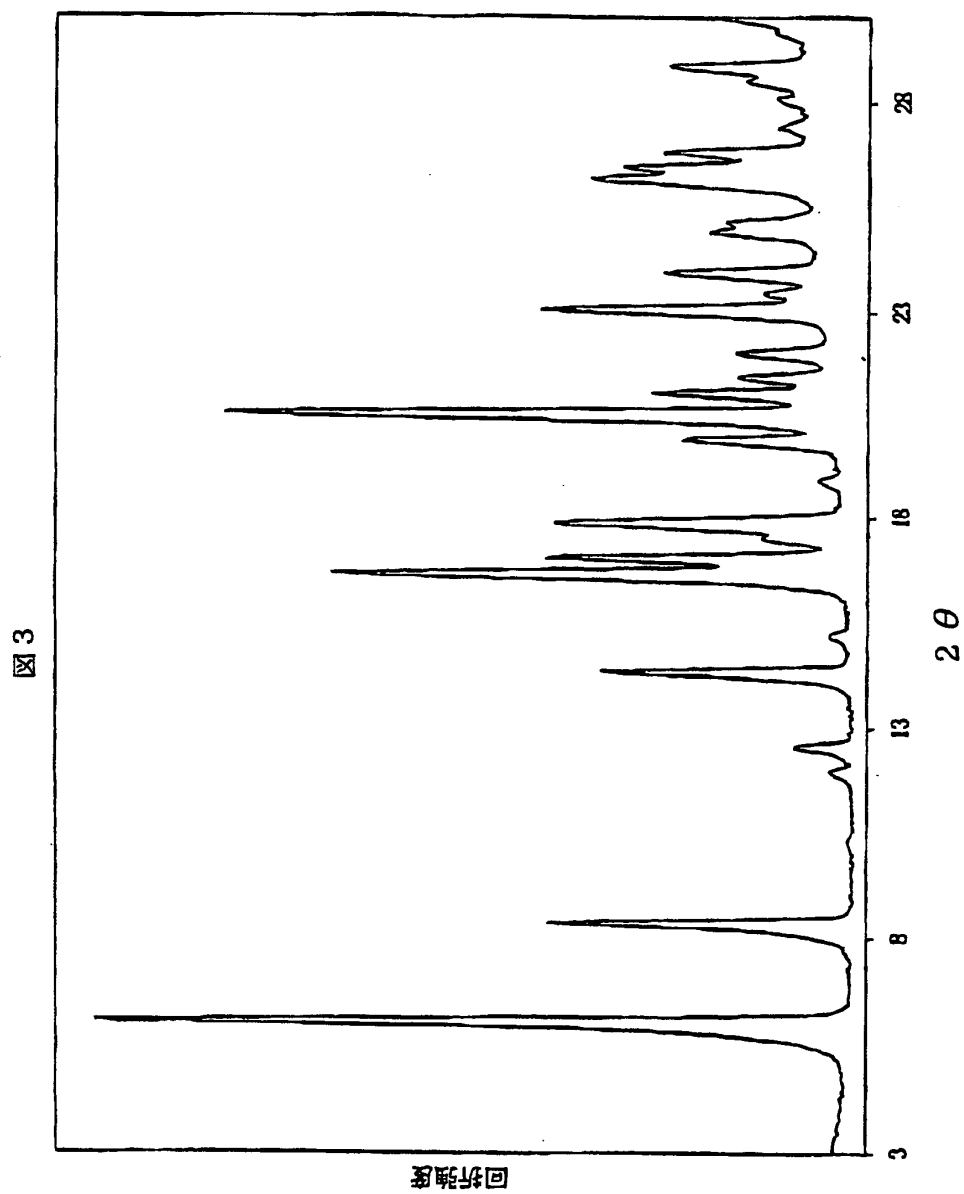
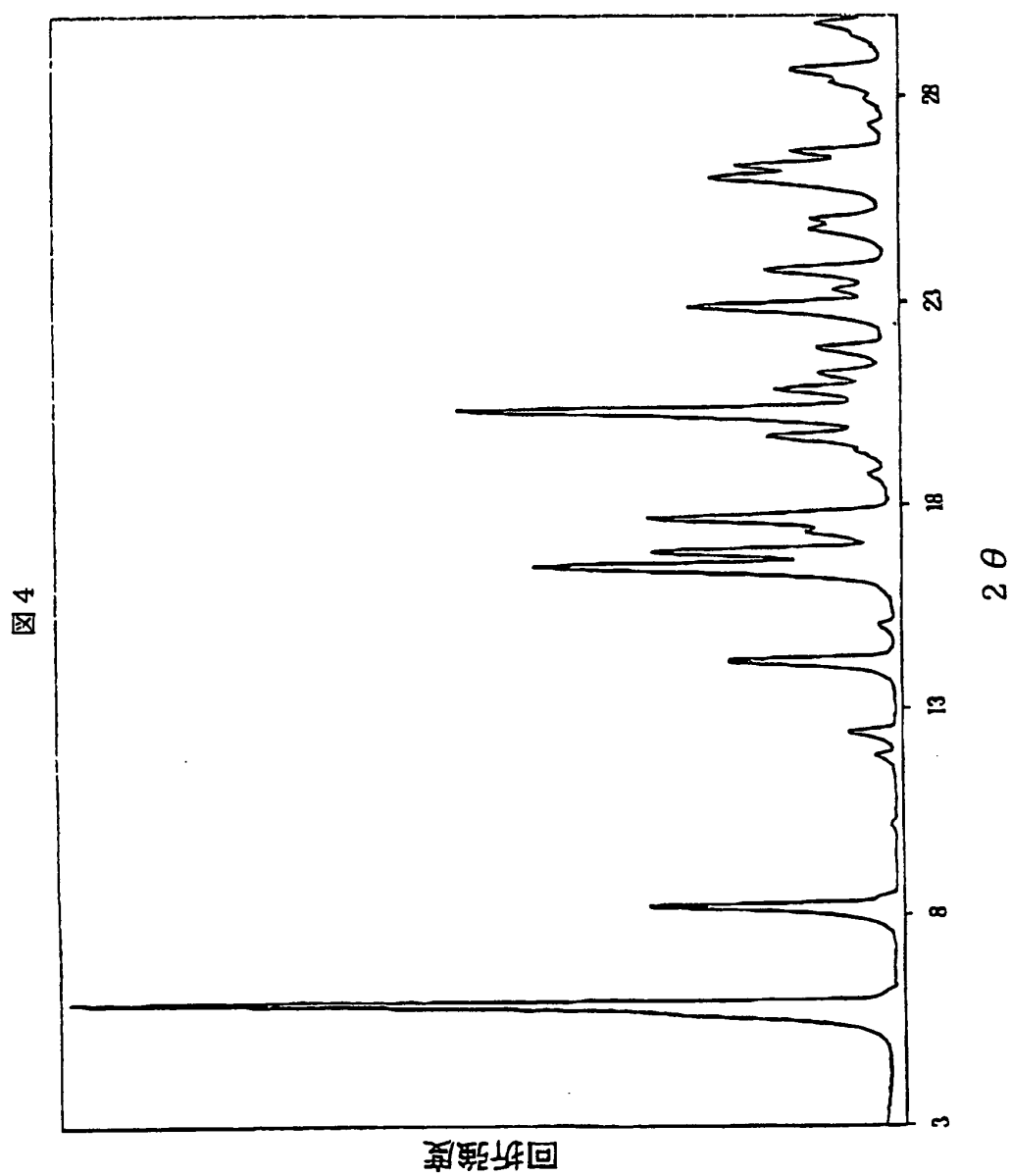


図 2







INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06082

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁶ C07K 5/075

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl.⁶ C07K 5/075

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS (DIALOG) , WPI (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, 95/30689, A1 (Nofre Claude), 16 November, 1995 (16.11.95), Example 1, & EP, 759031, A1 & US, 5510508, A & FR, 2719590, A & JP, 9-512809, A	1, 2 3, 4
X A	WO, 95/30688, A1 (Nofre Claude), 16 November, 1995 (16.11.95), Example 1, & EP, 759030, A1 & US, 5773640, A & FR, 2719591, A & JP, 10-500403, A	1, 2 3, 4
A	WO, 93/2101, A1 (TOSOH CORPORATION), 04 February, 1993 (04.02.93), Claim 1, & EP, 533222, A1 & JP, 5-86093, A & DE, 69215618, A	3, 4
A	EP, 514939, A1 (AJINOMOTO CO., INC.), 25 November, 1992 (25.11.92), Column 5, lines 1 to 13, & JP, 4-346997, A	4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 08 December, 1999 (08.12.99)	Date of mailing of the international search report 21 December, 1999 (21.12.99)
---	--

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06082

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Par. No. [0016] & US, 5248806, A & DE, 69200518, A	

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07K 5/075

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07K 5/075

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS(DIALOG), WPI(DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO, 95/30689, A1 (ノーフル クロード) 16. 11月. 1995 (16. 11. 95) 実施例 1 参照 & EP, 759031, A1 & US, 5510508, A & FR, 2719590, A & JP, 9-512809, A	1, 2 3, 4
X A	WO, 95/30688, A1 (ノーフル クロード) 16. 11月. 1995 (16. 11. 95) 実施例 1 参照 & EP, 759030, A1 & US, 5773640, A & FR, 2719591, A & JP, 10-500403, A	1, 2 3, 4
A	WO, 93/2101, A1 (東ソー株式会社) 4. 2月. 1993 (04. 02. 93) 請求項 1 参照 & EP, 533222, A1 & JP, 5-86093, A & DE, 69215618, A	3, 4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 12. 99

国際調査報告の発送日

21.12.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 みどり

印

4 N

9152

電話番号 03-3581-1101 内線 3488

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 514939, A1 (味の素株式会社) 25. 11. 1992 (25. 11. 92) 第5欄第1行～第13行参照 & JP, 4-346997, A 【0016】 & US, 5248806, A & DE, 69200518, A	3, 4